15 HIV-1感染に必要なVifの標的因子の全容解明

熊本大学 ヒトレトロウイルス学共同研究センター 分子ウイルス・遺伝学分野　　池田　輝政

【目的】HIV-1 が CD4 陽性 T 細胞やマクロファージに感染・増殖するには、これら宿主細胞に備わる防御因子を回避・抑制する必要がある。シトシン脱アミノ化酵素である APOBEC3（A3）ファミリータンパク質は、HIV-1 に対する重要な宿主防御因子であるが、HIV-1 は Vif タンパク質を介してこれらをユビキチン化・プロテアソーム分解することで、抗ウイルス活性を相殺している。Vif は、A3 ファミリータンパク質以外にも、PPP2R5 ファミリータンパク質など複数の宿主因子を標的とするが、HIV-1 の複製に必須な Vif の標的が A3 タンパク質以外に存在するかは不明である。我々はこれまでに、*A3A* から *A3G* までの 6 つ遺伝子を欠損させた急性骨髄性白血病細胞株 THP-1（THP-1#11-4）を樹立し、A3 ファミリータンパク質が HIV-1 Vif の主要な標的であること明らかにした。本研究では、I 型インターフェロン（IFN）で処理した THP-1 において、HIV-1 の感染性に影響する A3 以外の Vif の標的因子が存在するかを検証した。

【方法】THP-1 親株および THP-1#11-4 細胞に対し、I 型 IFN を処理した後、野生型 HIV-1 または Vif 欠損型 HIV-1 を感染させ、48 時間培養した。培養後、細胞上清中の HIV-1 p24 抗原量を測定しウイルス産生量を定量した。p24 濃度で標準化後、TZM-bl 細胞を用いて感染価を評価した。さらに、プロウイルス中の G-to-A 変異はサンガーシークエンスにより、逆転写産物量は qPCR により定量した。

【結果】I 型 IFN 処理により、THP-1 親株および THP-1#11-4 細胞から産生される HIV-1 の p24 量および感染性はいずれも低下した。一方、THP-1#11-4 細胞から産生された Vif 欠損型 HIV-1 は、IFN 処理の有無にかかわらず野生型 HIV-1 と同等の感染価を示した。IFN 処理により、親株から産生された Vif 欠損型 HIV-1 プロウイルス上の G-to-A 変異が増加し、逆転写産物量は減少したが、THP-1#11-4 由来のウイルスでは、I 型 IFN 処理の有無に関わらず、野生型 HIV-1 と同等であった。

【考察】I 型 IFN 処理の有無に関わらず、*A3A* から *A3G* 遺伝子の欠損により Vif 欠損型 HIV-1 の感染価が野生型 HIV-1 と同レベルにまで回復した。この結果から、I 型 IFN で処理した THP-1 においても、HIV-1 感染性の決定に必須な Vif のターゲットは A3 ファミリータンパク質のみであると考えられる。

【発表】

1) 2024 年 1 月　「集え、他分野研究者！」感染症キャンプ in 宮崎、シンポジウム
2) 2024 年 7 月　第 25 回熊本エイズセミナー、口頭発表
3) 2024 年 9 月　日本遺伝学会第 95 回大会、シンポジウム
4) 2024 年 10 月　The 3rd France-Japan Symposium on HIV/AIDS and infectious disease basic research、口頭発表
5) 2024 年 11 月　第 38 回日本エイズ学会学術集会、口頭発表
6) 2024 年 11 月　Asia-Pacific Congress of Medical Virology 2024. Singapore EXPO、ポスター発表

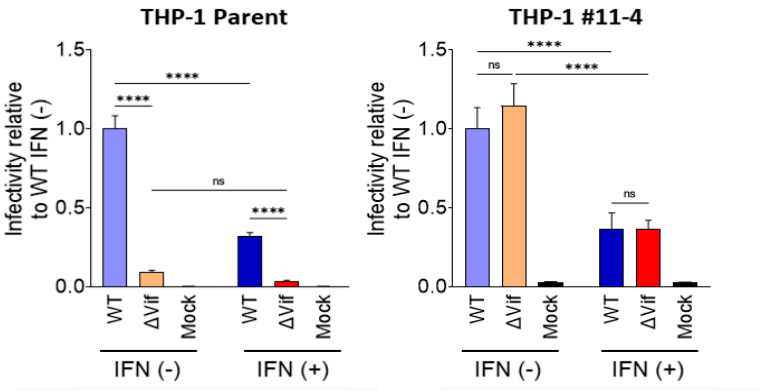


図. IFN 処理による HIV-1 の感染性と A3 ファミリータンパク質による阻害活性の変化（****; $p<0.0001$）